

La péripneumonie bovine

Le lymphotropisme de *Mycoplasma mycoides*

I. — Données histo-pathologiques et physiologiques

par J. ORUE, G. MÉMERY et G. THIÉRY

La pathogénie de la péripneumonie contagieuse des bovidés demeure encore obscure, malgré tous les travaux qu'elle a suscités. De nombreux points nous échappent encore et aucune explication valable, étayée sur des expériences satisfaisantes, n'a permis d'éclairer le mécanisme interne de la contamination et le mode d'évolution du processus morbide.

En effet, si les essais d'infection par aérosols effectués par les Australiens (1), repris avec un succès inconstant par d'autres auteurs, tendent à démontrer l'importance de la voie aérogène, ils ne donnent, cependant, aucune indication précise sur le point de pénétration du virus. En outre, ces expériences ne révèlent aucunement les raisons de la localisation pulmonaire exclusive des lésions de la péripneumonie-maladie, alors que le rôle pathogène du germe peut être mis en évidence expérimentalement en tous points de l'organisme.

Dans ce travail, nous nous proposons de préciser la spécificité et l'importance du lymphotropisme de *Mycoplasma mycoides*, qui a déjà fait l'objet de notes antérieures (2-3-4). Ce caractère fondamental domine, à notre avis, toute la

pathogénie de la péripneumonie et permet, en s'appuyant sur les faits histopathologiques et physiologiques, d'en expliquer certains points demeurés encore particulièrement obscurs.

Nous avons dû rassembler, vérifier et confirmer un certain nombre de données connues et compléter nos recherches antérieures :

— sur l'anatomo-pathologie et l'histopathologie des lésions naturelles et expérimentales, principalement, au début de leur développement.

— sur les réseaux lymphatiques pulmonaires, dermiques et conjonctifs, et sur la circulation de la lymphe dans ces organes et tissus.

— sur le rôle du système lymphatique dans la propagation des lésions naturelles pulmonaires et dans la migration du micro-organisme.

— enfin, sur le pouvoir pathogène de *M. mycoides*.

Des observations nombreuses, variées, mais concordantes, démontrent irréfutablement le caractère essentiellement lymphotrope de ce micro-organisme et nous permettent d'étayer un certain nombre d'hypothèses sur la pathogénie et l'immunogénèse de la péripneumonie.

I. — ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET HISTO-PATHOLOGIQUE DES LÉSIONS NATURELLES ET EXPÉRIMENTALES.

Pour la clarté de l'exposé, et pour éviter des répétitions inutiles, nous décrivons en premier lieu, « la lésion élémentaire péripneumonique » car son image se retrouve dans toutes les formes naturelles ou expérimentales.

Nous envisageons ensuite les lésions du poumon, du tissu conjonctif et des ganglions.

Dans cette première partie, notre étude porte sur les lésions débutantes, sur leur mode d'apparition et sur leur mode d'extension. Il n'est fait mention qu'exceptionnellement des lésions anciennes qui perdent toute spécificité histopathologique, à la suite de complications secondaires et de phénomènes morbides surajoutés.

(1) Reçu pour publication : janvier 1961.
Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop., 1961, 14, n° 1.

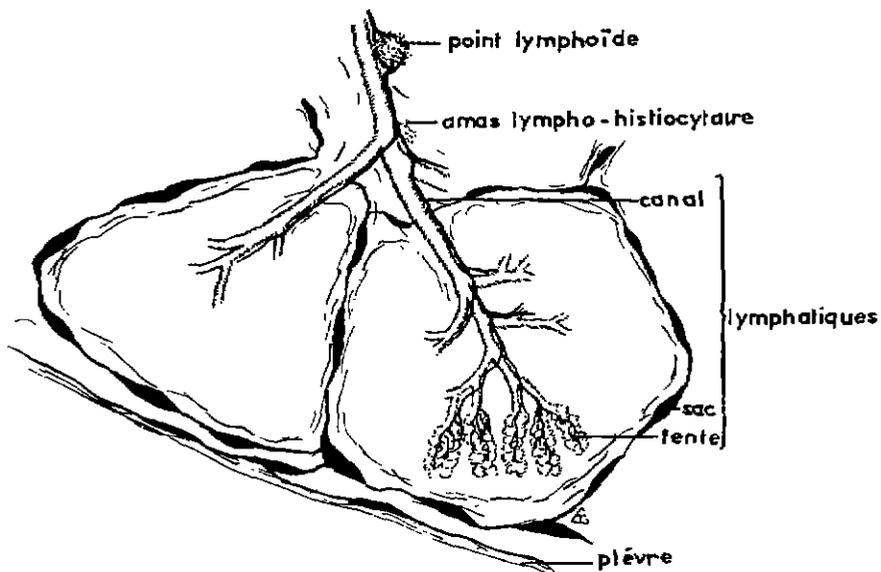


Fig. 1. — Schéma de la circulation lymphatique du poumon des bovidés.

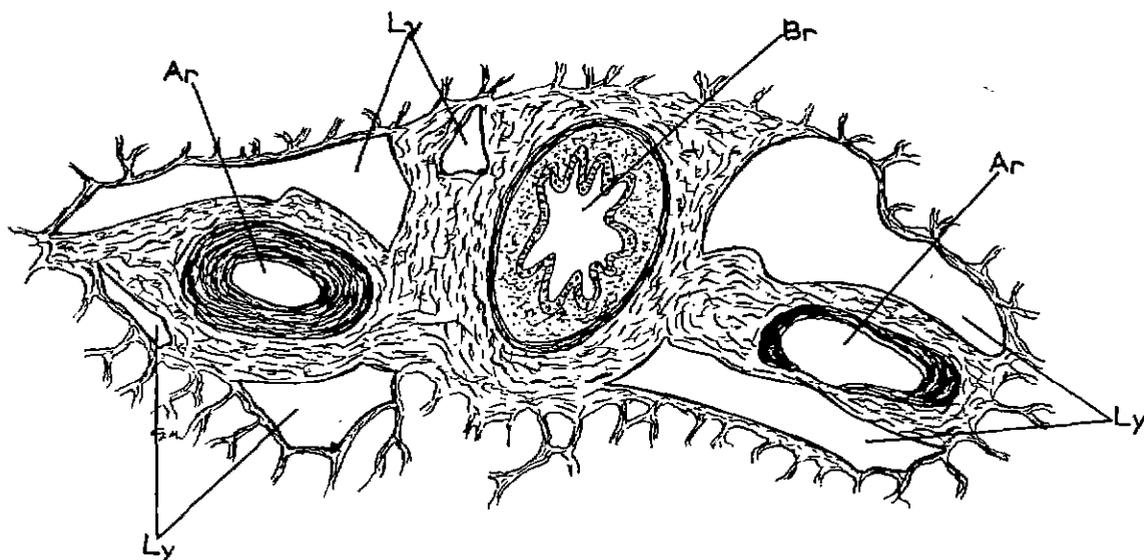


Fig. 2. — Espace bronchio-vasculaire (d'après G. Dubreuil). Ly = Lymphatique — Ar = artériole — Br = bronchiole. Schéma montrant l'importance des lymphatiques qui forment autour de la bronchiole et autour des artérioles une gaine assez complète au milieu du parenchyme pulmonaire.

A) LA LÉSION ÉLÉMENTAIRE PÉRIPNEUMONIQUE

Cette lésion s'observe le plus distinctement au point d'injection sous-cutanée du micro-organisme ou dans les ganglions lymphatiques drainant la lymphe d'une région, siège d'une lésion péripneumonique. Sans le poumon, les tous premiers stades sont plus difficiles à apprécier.

La première manifestation pathogène de *M. mycoides* correspond à la nécrose de quelques cellules histiocytaïres ou réticulaires selon le tissu considéré. Celles-ci présentent une homogénéisation du cytoplasme qui devient acidophile. Peu à peu, la nécrose s'étend au groupe de cellules adjacentes pour former un petit foyer acidophile dans lequel la structure cellulaire s'estompe par caryolyse et parfois caryorrhexis. Parfois, ce premier stade procède, en son début, d'un phénomène légèrement différent. On note la formation d'une petite zone d'œdème qui se coagule en un réseau fibrineux enserrant les éléments figurés (cellules réticulaires, lymphocytes ou histiocytes). La nécrose des cellules enserrées dans ce réseau forme, comme précédemment, un foyer acidophile dans lequel la structure cellulaire disparaît. Seul, le microscope à contraste de phases permet de reconnaître les ombres cellulaires. Ce stade est assez fugace, car rapidement des polynucléaires viennent infiltrer, de l'extérieur, la périphérie du foyer de nécrose. Ils subissent, eux aussi, la dégénérescence et leur noyau, en caryorrhexis, reste souvent seul perceptible. Il se forme ainsi un véritable anneau de débris de chromatine mélangés aux lobes des noyaux encore intacts. Parfois, la densité de la chromatine est telle que cette couche prend l'aspect d'un véritable anneau granuleux basophile (le *Kerntrümmerwald* de ZIEGLER)* (5). A la périphérie de cet anneau, se trouve une zone histiocytaire parsemée de quelques plasmodes parfois géants et assez abondants. Les histiocytes dérivent, selon les cas, des histiocytes locaux, des monocytes ou des cellules réticulaires. Ce nodule, constitué de deux zones :

* Nous remercions M. R. COLAS, professeur d'allemand au Lycée Van Vollenhoven de Dakar, d'avoir accepté de traduire pour nous l'article de Ziegler sur les « Recherches histologiques des lésions péripneumoniques des bovidés ».

— une zone centrale de nécrose limitée par une couronne de polynucléaires,

— une zone périphérique histiocyto-plasmoidale, va alors subir une réaction de défense sous forme d'une organisation conjonctive.

Cette réaction prend son point de départ principalement à partir des vaisseaux du tissu conjonctif. Elle débute par un léger œdème périvasculaire et une diapédèse discrète de lymphocytes, tandis que se multiplient les histiocytes périvasculaires. Dans la zone d'œdème se reproduisent alors des fibroblastes dont l'image en coupe est celle d'une culture *in vitro* de ce type de cellules. Peu à peu, des fibrilles de précollagène, puis de collagène, apparaissent, et ainsi commence la cicatrisation par limitation du processus.

B) LÉSIONS PULMONAIRES

L'examen macroscopique du poumon péripneumonique révèle :

- des lésions du réseau lymphatique,
- des lésions du parenchyme pulmonaire et de l'arbre bronchique,
- des lésions des plèvres pariétales et viscérales, souvent les plus spectaculaires.

Lésions du réseau lymphatique

On observe, macroscopiquement, une atteinte caractéristique du réseau lymphatique, plus nettement apparente au niveau du réseau interlobulaire.

Des coupes de ce réseau effectuées à la limite des lésions permettent de suivre le développement et l'extension du processus morbide vers les régions encore non lésées.

Le premier phénomène observé est un ralentissement de l'écoulement de la lymphe qui s'accompagne d'une margination des leucocytes, et auquel succède une stase totale. Cet arrêt de l'écoulement lymphatique provoque une distension des espaces interlobulaires et des gaines lymphatiques périvasculaires et pérbronchiques (Fig. 2), dont les parois fines et mal délimitées cèdent bientôt à la pression, permettant ainsi à la lymphe de venir baigner le tissu conjonctif de soutien périvasculaire et périlymphatique.

Ce phénomène, peu distinct, est rapidement suivi d'une coagulation de la lymphe en fin réseau très pauvre en fibrine, puis de l'apparition

de la nécrose cellulaire. On assiste alors à un appel des polynucléaires qui se localisent à la périphérie des espaces et des gaines lymphatiques dont les parois, déjà en partie déchirées, disparaissent progressivement.



Fig. 3. — Coupe d'un lobe pulmonaire. Aspect caractéristique des lésions des espaces interlobulaires.

Cette margination, particulièrement nette, constituée de débris de chromatine et des noyaux des polynucléaires encore intacts, est limitée du côté externe par une réaction histiocytaire. Elle correspond de toute évidence à cet anneau déjà mentionné dans la description de la *lésion péri-pneumonique élémentaire*, le *Kernrümmerwald* de ZIEGLER (5). Cette formation, qu'il considérait déjà comme particulièrement caractéristique,

se retrouve toujours au niveau de toutes les lésions. Elle se situe, lors d'atteinte des espaces lymphatiques interlobulaires, à la limite du lobule, et ne semble pas intéresser le tissu lobulaire proprement dit, comme en témoigne l'étude des fibres élastiques et surtout des fibres conjonctives périlobulaires, qui forment une barrière apparemment infranchissable aux cellules mobiles.

La lymphe coagulée, en masse, ou en lymphotrombus, subit peu à peu le métamorphisme collagène à sa partie périphérique, tandis que de nouveaux cheminements du liquide d'œdème se produisent. Petit à petit, ce processus entraîne la formation de masses arrondies ou multilobulaires entourées d'un anneau de polynucléaires en voie de nécrose.

Cette nécrose intéresse aussi le tissu conjonctif de soutien, riche en substance fondamentale et support de la vascularisation des espaces interlobulaires dont les vaisseaux demeurés intacts sont les points de départ de l'organisation réactionnelle de défense.

Macroscopiquement, ce stade confère aux espaces lymphatiques cet aspect blanc opaque et cette consistance dure et ferme à la coupe, si caractéristique (Fig. 3).

Avec ZIEGLER (5), NUNES PETISCA (6), nous considérons cette association de foyers de nécrose et de centres d'organisation, comme pathognomonique des lésions interstitielles péri-pneumoniques pulmonaires. Déjà mentionnée dans la description de la « *lésion péri-pneumonique élémentaire* », nous verrons qu'elle est spécifique, non seulement des lésions pulmonaires, mais encore de toutes lésions péri-pneumoniques quels qu'en soient le siège et l'origine.

Un phénomène analogue se développe dans les gaines lymphatiques communes, périvasculaires et péribronchiques, qui comprennent, en plus de vaisseaux lymphatiques bien délimités, des espaces lymphatiques lamellaires, intimement mêlés au tissu conjonctif de soutien des périadventices bronchiques et artério-veineuses.

L'apparition de lymphotrombus entraîne un arrêt du drainage de la lymphe au niveau des vaisseaux lymphatiques et des espaces interlobulaires situés en amont.

Le processus nécrotique qui s'installe, gagne, par l'intermédiaire du conjonctif périadventitial, la paroi des vaisseaux sanguins. Il aggrave, par

la formation de thrombus plus ou moins oblitérants, les conséquences des compressions et des phénomènes d'atélectasie (angiectasie) consécutifs à la stase et à la lymphothrombose périvasculaire.

Ces lésions vasculaires seront à l'origine de modifications et de lésions du parenchyme pulmonaire (œdème, pneumonie rouge, pneumonie grise, etc...) qui n'ont aucun caractère de spécificité.

Ensuite, l'organisation réactionnelle de défense, telle que nous l'avons décrite, apparaît. Se développant à partir des vaisseaux sanguins restés intacts (artères principalement), elle est d'autant plus intense que la vascularisation est plus importante. Elle est donc plus marquée dans les zones péribronchiques et périvasculaires de l'arbre bronchio-vasculaire, que dans les espaces interlobulaires relativement peu riches en artéioles.

WOODHEAD (7), puis ZIEGLER (5), ont déjà observé cette organisation périvasculaire, « constituée par des cellules ramifiées ou fusiformes entre lesquelles un fin stroma de fibrilles est perceptible ».

Notons enfin que les lésions du réseau lymphatique sont toujours les premières à apparaître, dans une zone du poumon saine et indemne de lésions péripneumoniques.

Lésions du parenchyme pulmonaire

Les lésions du parenchyme pulmonaire sont rarement simples. Généralement, elles sont le résultat d'un certain nombre de phénomènes morbides secondaires : thromboses veineuses ou artérielles, atélectasie, œdème de compression, thromboses lymphatiques. Enfin, des infections microbiennes surajoutées, particulièrement favorisées par cet ensemble de conditions, viennent compliquer le tableau anatomo- et histopathologique.

Ainsi, il est difficile de faire la part exacte de ce qui revient à chacun d'eux et, en particulier à l'action propre et directe de *M. mycoides*.

Les lésions parenchymateuses de type péripneumonique existent toutefois et, lorsqu'elles sont seules en cause, revêtent sensiblement le même aspect que les lésions classiques.

Le point de départ de ces lésions est intéressant à fixer. Le lobule apparaît assez rarement atteint par sa périphérie. Le franchissement par le

processus morbide de la barrière formée de fibres élastiques et surtout de fibres conjonctives, situées sur son pourtour, quoique possible, est, en effet, assez rare. Les anomalies constatées à la périphérie du lobule sont les conséquences mécaniques des lésions des espaces lymphatiques interlobulaires, compression, atélectasie, accompagnée ou non d'œdème alvéolaire.

Les modifications sont, au contraire, observées, le plus souvent, au centre du lobule. Il s'agit, au début, d'une stase lymphatique accompagnée d'un œdème alvéolaire très accusé, conséquences du blocage de la lymphe par lymphagiectasie ou lymphothrombose au niveau de l'arbre bronchiovasculaire du lobule. A cette stase, succèdent, rapidement, les modifications déjà décrites, nécrose, appel leucocytaire, etc...

Cette lésion intralobulaire ne peut cependant être considérée comme primaire, c'est-à-dire comme la première lésion péripneumonique apparaissant dans un poumon sain, contaminé. Elle ne constitue qu'une extension des lésions préexistantes, conséquence du blocage lymphatique qui s'accompagne d'une stase et même d'une circulation rétrograde provoquant le reflux de la lymphe virulente.

L'œdème alvéolaire de stase consécutif, riche en polysaccharides, apparaît d'abord, en certains points, puis envahit progressivement le lobule par évolution centrifuge. Les complications secondaires microbiennes ne sont pas rares, et, en provoquant ou en aggravant l'alvéolite, modifient le tableau histopathologique.

Il semble, toutefois, que l'on puisse trouver, dans le lobule, des lésions alvéolaires d'un autre type qui précèdent l'apparition de lésions lymphatiques périlobulaires et péribronchiques. ZIEGLER (5) et WOODHEAD (7) l'ont d'ailleurs mentionné. Au niveau de certaines alvéoles, de leur canal alvéolaire et de leur bronchiole de transition, on observe une réaction catarrhale accompagnée d'une infiltration cellulaire, plus ou moins importante de lymphocytes, de cellules alvéolaires mobilisées, puis, rapidement, de polynucléaires. Ensuite des phénomènes de cytolysse et de nécrose apparaissent, et les éléments figurés s'estompent et deviennent difficilement perceptibles.

ZIEGLER (5) constate de plus une atteinte spécifique du parenchyme pulmonaire contigu

aux arbres bronchio-vasculaires, se développant à partir des lésions lymphatiques péri-bronchiques et périvasculaires.

Lésions de l'arbre bronchique

Les lésions bronchiques et bronchiolitiques sont fréquentes, parfois importantes, mais jamais primaires comme le font remarquer WOODHEAD (7) et ZIEGLER (5) et malgré les assertions de YEO (8) qui en faisait les portes d'entrée du virus dans le poumon.

Par conséquent, les lésions propres des bronches sont toujours précédées de lésions péribronchiques des gaines lymphatiques. La bronche est atteinte par extension de ces dernières et, parfois, seul l'épithélium interne reste encore intact. Toutefois, on peut constater des bouchons fibrineux contenant des débris cellulaires en voie plus ou moins avancée de lyse et de nécrose (cellules catarrhales, lymphocytes et polynucléaires neutrophiles), provenant de l'accumulation des déchets d'origine alvéolaire et bronchiolaire. La station prolongée de ces bouchons dans une bronche peut entraîner des lésions secondaires ayant tendance à l'extension.

Lésions des plèvres viscérales et pariétales

Les lésions macroscopiques pleurales de la péricapnémie sont très spectaculaires par leur forme et leur importance et certains auteurs (POURCELOT, 9) ont pu ainsi affirmer que la lésion pleurale était primaire et que le poumon n'était atteint que secondairement.

En fait, on ne constate jamais l'atteinte des plèvres sans l'existence antérieure de lésions du réseau lymphatique pulmonaire, aussi discrètes soient-elles. La disproportion ultérieure entre l'ampleur des lésions pleurales et l'étendue, parfois excessivement réduite, des lésions pulmonaires ne provient pas de l'antériorité de l'apparition de ces lésions. Elle trouve son origine, uniquement dans la facilité de l'expansion du processus lésionnel à l'intérieur de la cavité pleurale, où la lymphe virulente, n'étant plus canalisée, peut s'accumuler et baigner tout le poumon. D'autre part, aucune organisation de défense efficace ne peut s'instaurer, tandis que dans le poumon, au contraire, l'expansion, même lymphatique, rencontre beaucoup plus d'obstacles.

Du point de vue histologique, les lésions pleu-

rales ne présentent aucun caractère particulier. Elles sont la continuation des lésions des espaces lymphatiques interlobulaires, mais sans limitation et sans réaction conjonctive de défense importante au sein des masses de lymphe liquide et coagulée. L'organisation conjonctive débute au niveau des plèvres pariétales, et surtout viscérales, à partir de formations néovasculaires qui s'avancent en anse à l'intérieur de la masse de lymphe coagulée, puis nécrosée (WOODHEAD) (7). Cette réaction de défense aboutirait à la formation d'un tissu scléreux identique au placard sous-cutané d'une réaction de WILLEMS, si l'animal ne mourrait avant sa constitution.

Mode d'évolution

L'étude des lésions pulmonaires met en évidence le rôle primordial que joue le réseau lymphatique dans la propagation du processus morbide, phénomène connu, certes, mais sur lequel il est nécessaire d'insister dès maintenant. A notre avis, en effet, il domine l'ensemble du problème de la pathogénie de cette affection.

Au niveau d'un lobe pulmonaire, les premières modifications s'observent dans la circulation lymphatique des espaces interlobulaires et des gaines périvasculo-bronchiques, dont les parois fines et mal délimitées vont permettre, ensuite, par leur rupture, l'apparition des premières lésions à partir du conjonctif de soutien périphérique (Fig. 2).

Puis, le processus morbide s'étend aux espaces lymphatiques eux-mêmes, occasionnant des lymphothromboses qui contribuent à bloquer la circulation lymphatique et à augmenter la stase et la distension des espaces lymphatiques des territoires avoisinants. Peu à peu, les lésions gagnent tous les lobules d'un lobe pulmonaire. La stase due au blocage de la lymphe au niveau des gaines de l'arbre vasculo-bronchique par lymphothrombose ou lymphangiectasie, se complique d'un œdème pulmonaire de la région intéressée et de l'apparition secondaire de lésions du parenchyme pulmonaire.

Cette stase lymphatique atteint plus ou moins rapidement les lymphatiques sous-pleuraux et la plèvre, et prend aussitôt les proportions que l'on connaît.

Enfin, des complications de voisinage au niveau des arbres bronchio-vasculaires seront nombreuses (atélectasie, thrombose).

C) LÉSIONS DU TISSU CONJONCTIF SOUS-CUTANÉ OU RÉACTION DE WILLEMS

Cette lésion, toujours obtenue expérimentalement, est consécutive à l'inoculation parentérale soit de lymphé virulente, soit d'une souche vaccinale.

L'inoculum provoque une réaction inflammatoire très discrète, principalement histio-lymphocytaire. La nécrose se produit à ce niveau, mais la lésion s'étend rapidement dès qu'elle s'est constituée. Dès lors, on assiste à la constitution d'un volumineux œdème inflammatoire périphérique, rapidement envahissant en raison de la laxité du tissu conjonctif sous-cutané. Comme dans le poumon, l'infiltration leucocytaire s'installe et scinde l'ensemble en îlots isolés par une ligne de polynucléaires en voie de nécrose.

L'organisation de défense fibroblastique se développe à partir des vaisseaux déjà existants et de formations néovasculaires identiques à celles de la plèvre. Elle aboutit à la formation d'un important tissu scléreux, si caractéristique de cette lésion qui s'étend dans les zones avoisnantes et dans les masses musculaires. Le long des axes vasculo-conjonctifs on assiste à la formation de manchons périartériolaires histio-lymphocytaires, avec appel secondaire de polynucléaires neutrophiles.

A ce stade, cette lésion périvasculaire ne doit pas être confondue avec la réaction d'organisation de défense périvasculaire dont il a été fait mention de nombreuses fois et commune à toutes les lésions.

Cette réaction para-spécifique prélude-t-elle à une défense de l'organisme qui se manifeste ultérieurement par la réaction fibroblastique qui n'est perceptible qu'au sein de la lésion ? Il est difficile de se prononcer à ce sujet. Elle ne présente, en effet, aucun caractère de spécificité, et elle existe dans de nombreuses viroses, alors qu'aucun phénomène toxique ne peut être évoqué. Nous pensons que cette figure est celle que PROVOST, VILLEMOT et QUÉVAL (10) ont décrite au sujet de la réaction vaccinale dans le muflé.

Si l'on considère cette lésion au niveau du chanfrein ou du toupillon de la queue, on consi-

lère la même évolution, mais l'œdème réactionnel fortement contenu par la structure compacte du tissu conjonctif, ne peut s'étendre et l'organisation de défense peut rapidement limiter le processus, le plus souvent avec succès.

D) LÉSIONS DES GANGLIONS LYMPHATIQUES

Il convient d'étudier séparément les lésions ganglionnaires qui sont, à notre avis, seules spécifiques du système lymphatique. En effet, les lésions du réseau pulmonaire, par exemple, sont complexes et intéressent aussi bien les vaisseaux et les espaces lymphatiques que le conjonctif péri-lymphatique de soutien.

Au niveau des ganglions, lorsqu'elle existe, la lésion élémentaire péripneumonique est la plus caractéristique et peut être observée à tous les stades. Cependant, son apparition est conditionnée obligatoirement par le drainage vers le ganglion de la lymphé d'une région (côte, queue, chanfrein, etc...) ou d'un organe (poumon) au niveau desquels une lésion péripneumonique naturelle, expérimentale ou parfois vaccinale se développe. Cette lésion débute par la nécrose de quelques cellules réticulaires situées dans les sinus marginaux et évolue selon le processus décrit dans la lésion élémentaire.

Si, naturellement ou par un artifice quelconque, un ganglion est envahi par *M. mycoides* sans atteinte tissulaire au point d'introduction ou de pénétration, aucune lésion caractéristique n'apparaît. Seule, macroscopiquement, une adénite non spécifique peut se développer. Une hypertrophie, parfois considérable, se développe, sans lésions périganglionnaires. A la coupe, le ganglion est succulent, les sinus dilatés, et l'examen histologique révèle uniquement une hyperplasie générale, avec une très nette surcharge adipeuse des cellules réticulaires.

Ce phénomène s'obtient expérimentalement par inoculation intraganglionnaire du micro-organisme, en évitant toute souillure des tissus périphériques, ou, également, par injection intradermique de sérosité virulente. Le germe est alors drainé vers le ganglion sans provoquer de réaction locale appréciable.

E) DISCUSSION

a) Unité lésionnelle

La première constatation que l'on peut faire, après l'examen histologique des principales lésions naturelles et expérimentales de la péri-pneumonie bovine, est l'image commune de la lésion élémentaire débutante. Pour la commodité de l'exposé, cette lésion a été présentée au début de ce chapitre, mais il est nécessaire de revenir sur cette particularité.

Le phénomène morbide est le même quel que soit l'organe atteint et il évolue selon le même processus. Cependant son aspect macroscopique est tributaire des caractéristiques anatomophysiologiques de la région où il se développe. De même, l'évolution est plus ou moins rapide ou spectaculaire, et donne lieu à une réaction de défense plus ou moins importante et efficace qui varie avec la vascularisation des tissus. Nous constatons, enfin, qu'il n'y a aucune différence fondamentale entre les lésions de la maladie naturelle et les lésions obtenues expérimentalement.

b) Rôle du système lymphatique dans la propagation des lésions

Cet examen systématique des lésions péri-pneumoniques permet de mettre en relief le rôle particulier que joue le système lymphatique dans la pathogénie de la maladie.

Au niveau du poumon, le réseau lymphatique joue un rôle primordial dans l'extension des lésions. Cette extension s'effectue, en effet, par les espaces lymphatiques interlobulaires et les gaines bronchio-vasculaires, soit dans le sens de l'écoulement normal de la lymphe, soit dans le sens rétrograde à la faveur du blocage lymphatique. La lésion envahit ainsi, peu à peu, tout le poumon et gagne, plus ou moins rapidement, selon son point d'origine, les cavités pleurales.

Est-ce à dire que la lésion est uniquement lymphatique et, est-elle même, à l'origine, de nature lymphatique ? Un examen détaillé montre le contraire. La première modification que l'on

rencontre n'est pas une lésion réelle, mais seulement un ralentissement de l'écoulement de la lymphe suivi d'une stase, occasionnant une turgescence des canaux ou des espaces lymphatiques. Cette stase est mécaniquement accompagnée d'une margination des éléments figurés dont le nombre a cependant augmenté (lymphocytose locale). Jusqu'à ce stade, aucune lésion n'est observée. Macroscopiquement, les espaces interlobulaires sont turgescents, dilatés, transparents, remplis d'une lymphe limpide et non coagulée.

Cette distension des espaces et des gaines lymphatiques du poumon dont la structure est bien particulière, fait céder leurs parois endothéliiformes fragiles et mal délimitées. La lymphe virulente vient au contact du tissu conjonctif péri-lymphatique de soutien particulièrement riche en substance fondamentale. La lésion caractéristique (nécrose etc...) s'établit à ce niveau et ne gagne, secondairement, l'espace lymphatique qu'après coagulation de la lymphe.

Il semble que la lésion caractéristique ne se développe pas, aussi longtemps que l'intégrité des vaisseaux lymphatiques est conservée. On constate, tout au plus, une légère lymphocytose et une stase lymphatique.

Un phénomène analogue se produit au niveau des ganglions. La présence de *M. mycoides* provoque seulement une hyperplasie, une certaine turgescence et une surcharge adipeuse. La nécrose n'apparaît qu'après un certain délai lorsque le ganglion a drainé la lymphe d'une lésion péri-pneumonique tissulaire importante et, une fois déclarée dans le ganglion, elle se propage beaucoup plus rapidement.

Le système lymphatique joue donc un rôle primordial et caractéristique dans la pathogénie de cette affection.

Il convient donc de procéder, dès maintenant, à l'étude détaillée du réseau lymphatique très particulier du poumon des bovidés, seul siège des lésions de la maladie naturelle, et des tissus ou organes intéressés par les inoculations expérimentales les plus classiques, derme et tissu conjonctif. Puis, nous mettrons en évidence le mode de migration lymphatique de *M. mycoides*.

* * *

II. — ETUDE DE L'IRRIGATION LYMPHATIQUE

A) PRINCIPES GÉNÉRAUX

Les travaux effectués sur ce sujet, en particulier, au Centre anticancéreux de Montpellier (11, 12, 13) ont servi de base à notre expérimentation.

L'exploration lymphatique relève de trois modalités :

- 1) la coloration *in vivo* ;
- 2) la visualisation radiologique ;
- 3) le repérage par radioactivité.

Dans le cas précis qui nous intéresse, et en tenant compte de nos possibilités actuelles, seule la coloration *in vivo* a retenu notre attention. Cette technique consiste à visualiser la topographie du réseau lymphatique d'un territoire par l'emploi de colorants spéciaux qui sont, du fait de leurs propriétés physico-chimiques, véhiculés par le système lymphatique.

Cependant, les difficultés sont nombreuses et tiennent autant à la physiologie du système lymphatique qu'au but particulier recherché. Nous envisageons les plus importantes.

Substances lymphotropes

Les substances lymphotropes forment trois grandes variétés : les colorants, les lipides et les composés colloïdaux.

Seuls, les colorants sont utilisés dans notre expérimentation. Ces produits ont des propriétés chimiques différentes, mais possèdent tous un caractère commun, « l'état de colloïde électro-négatif », permettant le phénomène de coloration vitale.

Certains sont hydrosolubles, tels le bleu de méthyle, le pontamine sky blue, le bleu trypan, le rouge Congo, le direct sky blue, le bleu Geigy 536, etc...

D'autres sont liposolubles : bleu d'aniline, bleu Soudan.

Pour notre part, notre choix s'est porté sur le bleu de méthyle (Triphényl-p-rosalinine trisulfonate de sodium) et le bleu Geigy 536.

Ces substances traceuses lymphotropes possèdent, toutes, les caractéristiques satisfaisant aux exigences de la résorption lymphatique. Leur lymphotropisme est exclusif : elles sont

résorbées uniquement par le système lymphoganglionnaire, à partir des espaces lacunaires et de l'intersticiem.

Conditions de pénétration de la substance traceuse

Le passage dans les lymphatiques d'une substance est conditionné par deux facteurs :

- la perméabilité de la membrane capillaire, lorsqu'elle existe ;
- les propriétés du colorant vital.

La membrane capillaire possède une perméabilité propre généralement plus grande que celle des capillaires sanguins. Cependant, elle ne fonctionne pas comme une membrane passive, mais comme un « sélecteur de résorption ».

Cette membrane endothéliforme est très fine dans les espaces lacunaires, origine des capillaires lymphatiques et même incomplète au niveau des fentes lymphatiques (derme).

D'autre part, la pénétration des substances traceuses est soumise aux mêmes influences physiques, chimiques, hormonales et nerveuses que la circulation lymphatique.

Conditions de circulation des colorants

Normalement, ils sont entraînés dans le sens de l'écoulement de la lymphe. En conséquence pour visualiser l'ensemble d'un réseau il est nécessaire d'introduire le colorant à l'origine même des vaisseaux, soit au niveau des capillaires ou des fentes lymphatiques, soit au niveau de « l'intersticiem » dans lequel baigne l'origine des vaisseaux.

Il est cependant possible d'obtenir une imprégnation d'un réseau à contre-courant de l'écoulement normal de la lymphe, en provoquant, expérimentalement ou artificiellement, une hypertension, puis une stase qui dilate les vaisseaux, empêche la coaptation valvulaire et permet une circulation rétrograde. Ainsi des affections cancéreuses et tuberculeuses des ganglions provoquent une circulation en sens contraire. Les expériences de COLIN (14) sur les mammifères, de LEE (15) et GABRIELLE H. (16) ont réalisé ce phénomène expérimentalement.

Enfin, BRAITWAITE (17) et ROUVIÈRE (18) démontrent que les ganglions atteints d'adénite agissent comme un obstacle à la circulation lymphatique. ROUVIÈRE (18) a pu ainsi imprégner le poumon de lapins et de cobayes avec de l'encre de Chine, après blocage lymphatique au niveau des relais ganglionnaires par tuberculisation préalable des animaux.

Cette circulation est enfin soumise à de nombreuses influences périphériques, centrales et mécaniques, variables selon la topographie du territoire considéré.

Influence des relais ganglionnaires

Le relais ganglionnaire est un obstacle à la visualisation périphérique du réseau lymphatique, ou à celle d'organe tel que le poumon. Le ganglion fixe les colorants qui pénètrent dans la lumière vasculo-ganglionnaire par athrophagocytose. Ce phénomène complexe comprend :

— l'athrocytose ou encore colloïdopexie ou fixation vitale, concernant seulement les colloïdes à micelles fines et à charges électro-négatives,

— la phagocytose intéressant les particules de taille plus volumineuse.

Ainsi, la fonction réticulo-histiocytaire du ganglion va constituer une barrière temporaire au passage de la substance colorée, qui s'accumule jusqu'au « blocage » de cette fonction. Le colorant, alors, ne pouvant plus être retenu, dépasse le ganglion.

B) TECHNIQUES D'EXPLORATION ADAPTÉES AUX DIFFÉRENTS BUTS RECHERCHÉS

Ces techniques nous permettent, d'une part, d'étudier le réseau lymphatique dermique et d'en comparer la richesse avec celui du tissu conjonctif lâche sous-cutané et, d'autre part, de contrôler certains caractères du réseau pulmonaire et de sa circulation lymphatique et, surtout, de préciser le mode de pénétration lymphatique par voie aéro-gène.

1) Réseau lymphatique dermique

L'exploration est menée en deux temps. Nous visualisons d'abord les vaisseaux importants du réseau dermique et hypodermique d'une région

déterminée jusqu'au ganglion satellite. Puis, nous mettons en évidence la composition et la structure de ce réseau dans l'épaisseur même du derme, par une technique beaucoup plus fine et délicate.

La méthode ou lymphangiographie superficielle (19) que nous avons adoptée dérive de la technique classique décrite, pour la première fois, par HUDACK et Mac MASTER (20) reprise par ROMIEU, LEENHARDT et COLIN (21) et adaptée aux cas particuliers qui nous intéressent.

Le colorant utilisé est le bleu de méthyle en solution saturée dans du sérum glucosé isotonique

Dans le premier temps, les inoculations se pratiquent rigoureusement dans le derme de la région à étudier (côte, mufler, oreille, membre, queue), à l'aide d'aiguilles intradermiques fines de 5 mm de long sur 4/10^e de millimètre de diamètre. On injecte, en un seul point, 2 à 3/10^e de millilitre de colorant.

Dans un deuxième temps, pour la visualisation de la structure lymphatique intradermique, les inoculations sont faites très superficiellement sous l'épiderme, 2 à 3/100^e de millilitre seulement sont injectés avec une seringue au 1/4 de millilitre divisée au 25^e.

Les injections sont, en général, effectuées lentement pour éviter, le plus possible, les phénomènes de surpression trop importants, pouvant perturber l'intégrité des tissus.

Les observations sont faites 5, 10 ou 15 minutes après l'injection, soit sur l'animal sacrifié, par dissection immédiate des régions intéressées, soit par biopsie sur l'animal vivant, et fixation immédiate du fragment de derme prélevé dans du formol à 12 %, en vue des examens histologiques ultérieurs sur coupe à congélation.

2) Réseau lymphatique du tissu conjonctif sous-cutané

Lorsque l'injection de colorant est effectuée directement dans le conjonctif sous-cutané, à l'aide d'une aiguille hypodermique, une certaine quantité de colorant vient souiller le derme au point d'inoculation, ou, pendant l'injection, par remontée capillaire périphérique.

Pour pallier cet inconvénient et obtenir un dépôt de colorant uniquement dans le conjonctif sous-cutané ou sous-peaucier, on introduit sous la peau, vers le bas, par une étroite bou-

tonnière, une sonde de 2 mm de diamètre sur une longueur de 20 cm environ qui est maintenue en place pendant toute la durée de l'expérience.

A l'aide de cette sonde, on injecte cette fois 5 à 8/10^e de millilitre de colorant (3 à 5/10^e étant retenus dans le canal de la sonde).

Pour comparer simultanément l'irrigation lymphatique dermique et l'irrigation sous-cutanée, les injections sont effectuées, sur le même animal, en deux points du corps rigoureusement symétriques, généralement dans la région des côtes.

3) Réseau lymphatique pulmonaire

L'investigation complète du réseau pulmonaire nécessite trois variétés d'inoculation : deux sur l'animal vivant, la troisième directement sur le poumon d'un animal, immédiatement après la sacrification.

En premier lieu, des inoculations intratrachéales de 10 ml de solution de colorant en sérum glucosé isotonique sont pratiquées sur l'animal en position couchée, dont la tête a été surélevée.

Sur d'autres animaux, le colorant est injecté directement en différents points du poumon, à travers la paroi costale, sur l'animal debout, à l'aide d'une aiguille longue et fine (120 mm, 15/10^e).

Les animaux sont abattus après un laps de temps variable, allant de 15 minutes à plusieurs heures. La cage thoracique est immédiatement ouverte. Des fragments de parenchyme sont prélevés aux différents points des zones de diffusion du colorant et fixés en formol à 12 p. 100.

Enfin, le colorant est injecté, à l'aide d'aiguilles très fines (4/10^e) dans les espaces lymphatiques interlobulaires des poumons d'animaux sacrifiés quelques instants auparavant. Après diffusion du colorant, des fragments minces sont prélevés et fixés en formol, renouvelé fréquemment au cours des premiers stades de la fixation, pour éviter une surimpression des surfaces de section.

Des coupes histologiques sont faites, d'une part, selon la méthode classique à la paraffine, et, d'autre part, par congélation de fragments inclus en gélatine.

Le bleu de méthyle est très visible sur les coupes colorées au carmin aluné. L'emploi du contraste de phases permet de noter les relations du colorant et des diverses structures pulmonaires.

C) RÉSULTATS

1) Réseau dermique

L'inoculation de 3/10^e de ml de colorant dans l'épaisseur du derme provoque, au point d'inoculation, une imprégnation totale des tissus, formant une tâche très colorée de 1 à 3 centimètres de diamètre environ. Sur son pourtour, on constate d'abord une zone étroite à coloration dégradée, correspondant à la diffusion lacunaire, puis, une zone irrégulière, ramifiée, aranéiforme, due à la visualisation du réseau dermique et hypodermique au delà des zones d'imprégnation et de diffusion. Des canaux lymphatiques verticillés, anastomosés entre eux, dont les valvules sont visualisées par la substance traçeuse, partent de cette région, puis se réunissent en un, deux, parfois trois gros vaisseaux de diamètre plus fort. Ces derniers cheminent à la limite du derme et de l'hypoderme et rejoignent le ou les ganglions satellites dont le hile est déjà fortement imprégné de colorant (Fig. 4).

Le drainage commence, en effet, instantanément, et quelques minutes seulement après l'injection du colorant, sa présence peut déjà être observée au niveau du ganglion.

L'inoculation de 3/100^e de ml ne donne qu'une imprégnation de faible étendue. Rapidement, le colorant est résorbé par le réseau intradermique qui est ainsi visualisé. A l'examen histologique, on constate l'existence d'un réseau superficiel papillaire, constitué par de petites et de moyennes fentes lymphatiques, se continuant à la limite inférieure des papilles dermiques par des canalicules nettement déterminés, qui traversent obliquement le derme planiforme, puis tendiniforme, pour venir former finalement un réseau hypodermique de vaisseaux plus importants, eux-mêmes reliés au ganglion par de gros canaux collecteurs, cheminant entre le derme et le muscle peaucier.

Ainsi, le réseau lymphatique dermique des bovidés nous apparaît complexe et riche. Il assure un drainage immédiat, rapide, et certainement important, des substances lymphotropes introduites dans l'intersticium.

Sa densité n'est toutefois pas uniforme et varie sensiblement d'un territoire à l'autre.

Au niveau de la région costale (fig. 4), elle est relativement moyenne. Le drainage s'effectue vers le ganglion précrural jusqu'à la 9^e côte

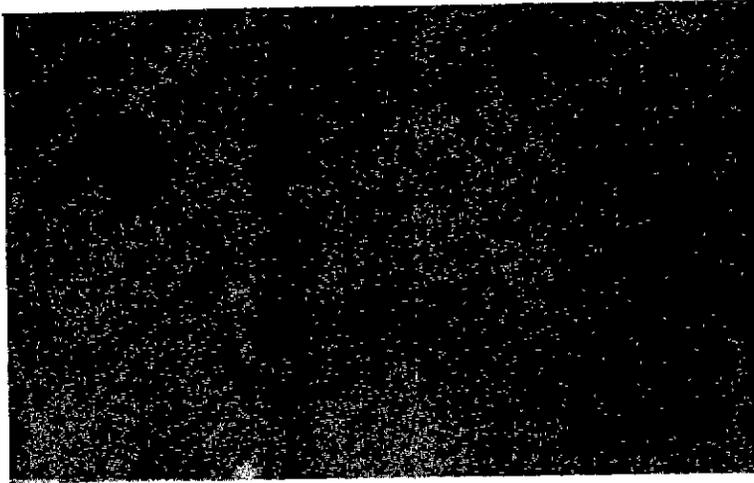


Fig. 4. — Visualisation du réseau lymphatique dermique. Face interne de la peau.



Fig. 5. — Visualisation partielle de l'irrigation lymphatique de la face externe de l'oreille.

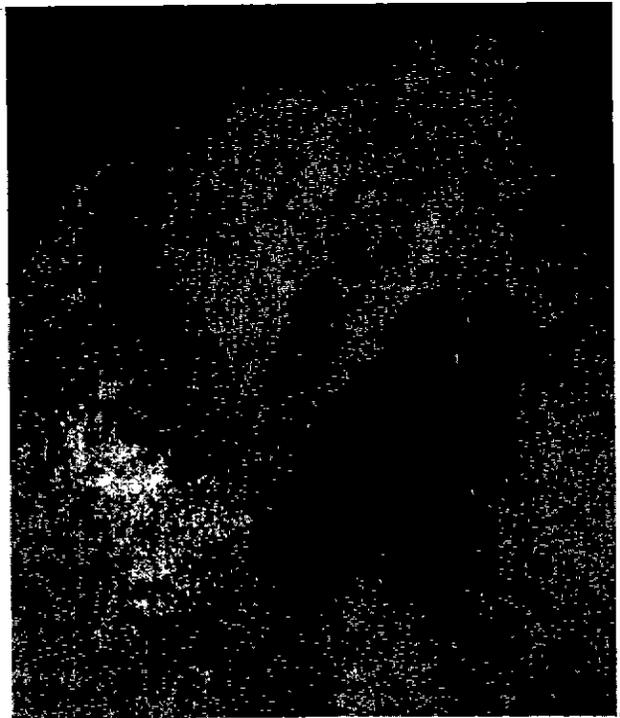


Fig. 6. — Tache formée par le colorant après injection dans le conjonctif sous-cutané. Noter l'absence de drainage lymphatique.

environ, puis simultanément vers le préscapulaire et parfois directement vers l'axillaire, dans la région des anconés.

Au niveau du chanfrein, du toupillon de la queue et de l'extrémité des membres, la vascularisation lymphatique est plus riche. Dans ces régions à hypoderme très développé, peu discernable du tissu conjonctif sous-cutané particulièrement dense et adhérent à l'os sous-jacent (queue et chanfrein), il est difficile de différencier, comme nous avons pu le faire en région costale, un réseau dermique superficiel du réseau lymphatique profond. Ainsi, le cheminement des canaux collecteurs s'effectue dans le conjonctif profond entre les masses musculaires des membres, après un trajet superficiel plus ou moins long.

Le drainage lymphatique du toupillon de la queue présente les mêmes caractères qu'au niveau du derme et il s'effectue par plusieurs troncs collecteurs menant aux ganglions inguinaux profonds.

Au niveau du chanfrein, le réseau lymphatique est aussi très riche. Il intéresse principalement les ganglions préparotidiens.

Au niveau du mufler, on met en évidence dans le derme particulièrement épais de cette région, un réseau dont le développement est proportionnel à celui du derme. Il assure, à partir de ce tissu dense et compact une résorption efficace des substances lymphotropes introduites. Le drainage s'effectue simultanément vers les deux ganglions préparotidiens et les deux sous-maxillaires.

Au niveau de l'extrémité distale des membres, le réseau est aussi d'une grande complexité : le réseau hypodermique est extrêmement développé et en relation continue avec les lymphatiques profonds (articulations, gaines synoviales).

Enfin, au niveau de l'oreille, le réseau lymphatique mérite une description particulière. Son importance considérable fait du pavillon auriculaire une région de choix pour l'étude des lymphatiques et pour la recherche de la résorption d'un produit injecté. Il offre cette particularité remarquable de ne présenter qu'un réseau de drainage lymphatique externe commun aux deux faces du pavillon. De plus, le cartilage conchien ne possède pas de réseau particulier. Des canalicules obliques provenant des réseaux papillaires du derme de la face interne, dépourvu de

réseau hypodermique, le traversent pour venir rejoindre les vaisseaux de la face externe.

Sur cette face, les réseaux dermiques et hypodermiques sont d'une extrême densité. Ils se continuent par deux, trois ou quatre vaisseaux de très fort calibre (2 mm) qui se dirigent vers les ganglions préparotidiens, les ganglions préaortiques, parfois même, directement, vers les ganglions rétropharyngiens (Fig. 5).

2) Réseau du tissu conjonctif sous-cutané

Lorsque l'injection est effectuée rigoureusement dans le tissu conjonctif sous-cutané ou sous-peucier, comme nous l'avons décrit, et qu'aucune diffusion n'a pu avoir lieu dans l'hypoderme, une tache très contrastée, ronde, assez régulière, de 5 cm de diamètre environ, apparaît. Une zone de diffusion lacunaire périphérique à coloration dégradée la borde, mais aucun réseau ni aucun drainage n'est constaté, même après quinze minutes (Fig. 6).

L'irrigation du conjonctif lâche sous-cutané de la région costale est donc inexistante ou peu importante chez les bovins, exempts évidemment, de lésions anciennes ou récentes ayant pu perturber l'intégrité du réseau lymphatique de cette région.

Lorsqu'on compare, sur le même animal (Fig. 4 et 6) les lymphatiques dermiques et ceux du conjonctif lâche de la même région (côte) la différence de densité des deux irrigations est très démonstrative.

3) Réseau pulmonaire

Nous n'avons pas l'intention de refaire ici la description du réseau lymphatique pulmonaire déjà décrit dans ses moindres détails par POLLICARD (22) ROUVIÈRE (23) et RANVIER (24) chez l'homme et par PIERRET et RENAUD (25) et bien d'autres chez le bœuf.

Nous avons examiné les particularités caractéristiques du poumon des bovidés qui, à notre avis, conditionnent en majeure partie, la pathogénie de la péripneumonie.

Les parois interlobaires et interlobulaires sont particulièrement développées et donnent au poumon du bœuf cet aspect particulier que l'on retrouve aussi chez le porc.

Ces parois, extrêmement lâches et dilatables, jouent pour ainsi dire le rôle d'une plèvre lobulaire (POLICARD, 22). Elles sont constituées principalement par des espaces lymphatiques à dispositions « lamelleuse », délimités d'une façon imparfaite par un endothélium mince et fragile et soutenus par un conjonctif lâche riche en substance fondamentale et assez pauvrement vascularisé. Dans ces espaces interlobulaires, on rencontre des canalicules bien délimités, dont les deux extrémités s'ouvrent en entonnoirs reliant deux parties d'un même espace ou deux espaces voisins.

En région sous-pleurale, les canaux sont mieux définis et forment un réseau sous-pleural en communication avec les lymphatiques de la plèvre viscérale.

Au niveau du pédicule du lobule, formé des vaisseaux sanguins et de la bronche lobulaire, ces espaces se continuent par de véritables canaux à paroi propre nettement délimitée, qui accompagnent l'arbre bronchio-vasculaire jusqu'au hile du poumon. Ils sont, à ce niveau, également en communication avec les gaines lymphatiques périvasculaires et péribranchiques qui entourent les vaisseaux et les bronches et leur concèdent une certaine mobilité. Leur constitution lâche et lamelleuse et leurs limites incertaines en font les homologues des espaces interlobulaires (Fig. 2).

Il faut noter enfin un réseau lymphatique intra-lobulaire qui vient, à la sortie du lobe, en communication avec les espaces interlobulaires et les gaines périvasculaires. Contrairement aux affirmations de GRANCHER (26), il n'y a pas de lymphatiques dans les cloisons inter-alvéolaires (ROUVIÈRE, 23). Ce réseau débute seulement par des fentes lymphatiques, au niveau de l'interstitium conjonctif péribranchio-alvéolaire, entourant la zone reliant l'alvéole et la bronchiole et forment peu à peu les vaisseaux à paroi propre du tronc bronchio-vasculaire.

De plus, on rencontre, particulièrement chez le bœuf, de nombreuses formations lymphoïdes juxtabronchiques et de véritables petits ganglions situés entre la bronche et l'artère. Il ne semble pas, cependant, que la totalité de la lymphe circulante doive passer obligatoirement par ces relais lymphatiques.

4) Circulation lymphatique pulmonaire

L'origine de la lymphe pulmonaire a fait l'objet de nombreuses hypothèses (RENAUT, 27) dont les plus classiques (POLICARD, 22) ont été démontrées par le travail très récent, fait au microscope électronique, par POLICARD, COLLET et PREGERMAIN (28) entre bronchioles et alvéoles pulmonaires.

Ce sont les conclusions de ce travail qui nous ont permis de tirer des déductions valables de nos observations.

Lorsqu'on injecte le colorant, en solution, dans la trachée, trente minutes après, on le retrouve, sous forme particulière, le long des conduits aérogènes et dans les alvéoles où il paraît s'accumuler au niveau de la saillie que forme le « bourrelet alvéolaire » au point de jonction des cellules alvéolaires et bronchiolaires. Quelques rares cellules alvéolaires renferment, à ce niveau, des grains de bleu de méthyle. D'autre part, le colorant, sous forme soluble cette fois, se retrouve également en petites traînées réunies les unes aux autres dans l'interstitium péribranchio-alvéolaire correspondant aux fentes lymphatiques. On ne rencontre jamais de colorant dans les parois alvéolaires en dehors de cette localisation. Puis, le colorant s'observe dans les lymphatiques péribranchioliques intra-lobulaires et, enfin, un peu plus tard, dans les gaines et les espaces lymphatiques extralobulaires.

Après l'introduction du colorant directement dans le poumon, le cheminement est plus rapide, car il y a injection, au moins en partie, dans les espaces conjonctifs péribranchio-vasculaires et interlobulaires. Rapidement, les ganglions trachéo-bronchiques ou médiastinaux sont fortement colorés.

Enfin, lorsqu'on injecte la solution de bleu de méthyle dans les espaces interlobulaires, surtout en région sous-pleurale, on suit facilement le cheminement du colorant qui va, sans obstacle, d'un espace à l'autre et contraste parfaitement le réseau périlobulaire du poumon. A la coupe, on peut le retrouver dans les lymphatiques péribranchio-vasculaires de la profondeur du poumon. Cette propagation est passive, l'expérience étant réalisée obligatoirement sur le poumon d'un animal sacrifié.

Ainsi, chez le bœuf, une substance lymphotrope, déposée dans l'alvéole pulmonaire, atteint

les fentes lymphatiques de l'intersticiu m péri-bronchio-alvéolaire par résorption au niveau de la zone de transition bronchio-alvéolaire (juste en avant du « bourrelet alvéolaire »). Puis elle gagne les vaisseaux lymphatiques péribronchio-vasculaires par les capillaires lymphatiques intralobulaires qui longent la bronchiole. A la sortie du lobule, cette substance qui suit le cours

de la lymphe diffuse, cependant, dans les gaines péribronchio-vasculaires et les espaces interlobulaires.

Ces points sont particulièrement importants dans la pathogénie de la péripneumonie bovine, dont ils conditionnent, en partie tout au moins, le développement.

III. — MISE EN ÉVIDENCE ET ÉTUDE DE LA MIGRATION LYMPHATIQUE DE *M. MYCOIDES*

Cette étude a fait l'objet d'une note préliminaire dès juin 1960 de l'Académie des Sciences (3) mais ce phénomène important, qui semble avoir une portée dépassant de beaucoup le cadre étroit de la péripneumonie (affections virales en particulier : peste bovine, fièvre aphteuse etc...) demande un développement plus complet.

Dans une première série d'expériences, nous nous sommes attachés à montrer que la migration de *M. mycoides*, à partir d'un territoire cutané, s'effectue par les vaisseaux lymphatiques, et nous avons démontré que ce micro-organisme se comporte d'une manière identique à un colorant électro-négatif, c'est-à-dire qu'il est spécifiquement lymphotrope.

Ce caractère a été mis en évidence par une technique simple que nous avons conçue.

— Les animaux qui ont servi à nos expériences, sont des taurins (*Bos taurus*) de 18 à 24 mois, non immunisés, provenant de régions indemnes de maladie, théoriquement réceptifs, et à sérologie négative (agglutination et déviation du complément).

— La souche de *M. mycoides* utilisée est la souche T₈, adaptée à l'œuf embryonné, repiquée et cultivée sur bouillon-cœur-sérum. Elle permet d'obtenir une culture rapide et abondante, et sa virulence encore satisfaisante pour nos bovins d'expérience est suffisante pour provoquer, par voie sous-cutanée, des réactions de Willems pathognomoniques.

La technique comporte quatre temps

— *Injection virulente* : elle consiste à inoculer rigoureusement dans le derme, 4 à 5/10^e de ml d'une culture de 72 heures, en arrière de l'épaule, au niveau de la 9^e côte environ (et non de la

7^e comme il a été imprimé par erreur précédemment.)

— *Biopsie ganglionnaire* : 15 à 20 minutes après l'inoculation, l'exérèse du ganglion précural satellite est pratiquée selon les règles d'aseptie chirurgicale, très rapidement sans délabrement important. De la pénicilline est injectée dans la plaie opératoire pour prévenir toute complication éventuelle. Le ganglion est recueilli dans un bécber stérile.

— *Broyage et ensemencement* : Après avoir été débarrassé de son conjonctif, le ganglion est broyé stérilement au mixer, en présence de bouillon et de pénicilline, puis ensemencé sur bouillon-cœur-sérum et sur milieu ordinaire. Le broyat est conservé au réfrigérateur, à + 4°, pendant 24 heures.

— *Inoculation de contrôle* : La partie liquide du broyat est inoculée à deux bovins témoins, réceptifs, de part et d'autre de la région costale, à raison de 3 ml, en injection sous-cutanée.

RÉSULTATS

On constate :

— En bouillon-cœur-sérum, ensemencé à partir du ganglion entre la 72^e et la 96^e heure, une culture caractéristique, première preuve de la présence du micro-organisme dans le ganglion précural prélevé. Cette culture est contrôlée par examen microscopique au contraste de phase, et par repiquage en milieu ordinaire et en milieu au sérum.

— Sur l'animal opéré, entre le 6^e et le 10^e jour, le développement d'une réaction de Willems classique au niveau de la plaie opératoire. Cette réaction est généralement précédée par

l'apparition d'un œdème non spécifique, consécutif à l'accumulation de la lymphe drainée par les lymphatiques afférents, et qui, en l'absence du ganglion, est déversée dans le conjonctif périganglionnaire. Au point d'inoculation aucune modification ne se manifeste, si ce n'est, parfois, une petite escarre sur certains animaux à pelage clair et à peau très épaisse.

— Sur les animaux témoins inoculés, une réaction caractéristique, aux deux points d'inoculation, entre le 8^e et le 10^e jour, deuxième preuve de la présence du micro-organisme dans l'inoculum ganglionnaire.

L'injection d'un broyat de ganglion normal de bovin traité identiquement ne provoque aucune réaction, sauf un très léger œdème fugace vers la 24^e heure.

DISCUSSION

La présence de *M. mycoides* dans le ganglion précural, 15 à 20 minutes après l'injection intradermique est ainsi révélée par les cultures *in vitro* et par les inoculations à des bovins réceptifs.

Ce micro-organisme se comporte donc exactement comme le bleu de méthyle que nous avons utilisé dans l'exploration lymphatique.

Sa résorption et son drainage s'effectuent microscopiquement suivant le même mode. Ainsi, comme le bleu de méthyle, colorant électro-négatif, la culture de *M. mycoides* se révèle essentiellement lymphotrope. Nous ignorons si la résorption au niveau des fentes et des capillaires lymphatiques procède du même mécanisme intime. Toutefois, il n'en demeure pas moins que le résultat physiologique est identique.

Cette résorption semble sinon totale, du moins suffisante pour que le pouvoir pathogène du micro-organisme ne puisse se manifester *in situ*. En effet, aucune lésion, au point d'inoculation, n'est normalement constatée. Mais, si par adjonction d'un excipient irrésorbable, on supprime ou on diminue cette résorption, on fait apparaître, dans les mêmes conditions, une réaction caractéristique ayant tendance à l'envahissement (29).

Un phénomène du même ordre, moins intense, se produit sur certains animaux à muqueuse dépigmentée, dont la peau particulièrement épaisse permet une large diffusion lacunaire du micro-organisme injecté, et, par suite, une moins bonne résorption lymphatique. On constate,

alors, parfois, la formation d'une légère escarre consécutive à la culture *in situ* de germes non résorbés susceptibles de manifester leur pouvoir pathogène.

En outre, nous constatons :

— le passage de *M. mycoides* dans les vaisseaux lymphatiques sans dommage ni pour les vaisseaux, ni pour les ganglions.

— l'impossibilité pour le germe, une fois canalisé, de sortir du système lymphatique.

Ainsi, après exérèse du ganglion satellite du lieu d'élection, la réaction de Willems ne se développe seulement qu'à l'extrémité des vaisseaux afférents sectionnés. *M. mycoides* libéré à ce niveau dans les espaces du conjonctif périganglionnaire, peut, dans ces conditions, manifester son pouvoir pathogène.

Ce phénomène se retrouve dans l'étude détaillée des lésions pulmonaires.

À notre avis, dans le réseau lymphatique pulmonaire, le pouvoir pathogène du micro-organisme ne se manifeste qu'à la faveur de rupture mécaniques de l'endothélium provoquées par la turgescence. Il atteint ainsi le tissu conjonctif de soutien.

L'observation de deux accidents de vaccination que nous avons pu reproduire expérimentalement par la suite, apporte un nouvel argument à cette conception.

Après vaccination intradermique auriculaire avec un ovo-vaccin très concentré, un nombre important d'animaux présentent vers le 15^e jour, une adénite réactionnelle préparotidienne normale, sans la moindre atteinte du tissu conjonctif périganglionnaire.

Cependant, une réaction extensive de type willemsien intéressant l'auge puis la face, et la gouttière jugulaire, apparaît sur deux vaches, dont l'une hors d'âge, quelques jours après l'adénite préparotidienne. Elle se développe loin du point d'inoculation sur le trajet des vaisseaux lymphatiques portant les traces d'un traumatisme extérieur, et révèle ainsi une rupture vasculaire lymphatique traumatique, origine d'une extravasation locale de lymphe virulente.

Ce phénomène est confirmé par sa reproduction expérimentale. Sur un animal inoculé présentant une adénite péripneumonique, on provoque un traumatisme (boutonnière au bistouri ou piqure) soit sur le ganglion réactionnel,

soit sur les vaisseaux afférents. Une réaction willemsienne classique se développe rapidement exactement à cet endroit.

En conclusion, trois faits principaux sont à résumer et à rapprocher des constatations histologiques précédentes.

1) *M. mycoides* est essentiellement lymphotrope : A partir d'un organe ou d'un tissu riche en lymphatiques, le derme par exemple, la résorption de ce microorganisme débute dès son introduction et semble rapidement totale.

2) *M. mycoides* essentiellement drainé par le réseau lymphatique ne peut manifester son pouvoir pathogène aussi longtemps qu'il reste canalisé par les vaisseaux et les ganglions. Son action sur les canaux lymphatiques est nulle. Dans les ganglions, comme nous l'avons mentionné dans

l'histopathologie, la présence de ce micro-organisme ne se signale que par une hyperplasie ou une surcharge adipeuse réticulaire, en l'absence de toute lésion tissulaire.

3) La réaction willemsienne caractéristique se développe chaque fois qu'une solution de continuité apparaît sur une partie quelconque du réseau (vaisseau ou ganglion) drainant une lymphe virulente.

Ces constatations, principalement d'ordre expérimental, concordent avec les résultats de l'histopathologie des lésions.

Enfin, avant d'aborder la pathogénie de la péripneumonie dans son ensemble, il est nécessaire d'insister sur une des particularités du pouvoir pathogène de *M. mycoides*.

IV. — MANIFESTATION DU POUVOIR PATHOGÈNE DE *M. MYCOIDES*

Dans la péripneumonie-maladie, le pouvoir pathogène de *M. mycoides* se manifeste principalement par une atteinte du poumon et secondairement par des lésions pleurales.

Les autres lésions qui ont été décrites, ne sont que des extensions de voisinage (péricardite, myosite intercostale et pectorale, etc...).

Si certains auteurs ont pu signaler les localisations primaires, de l'espace épidual dans la région sacrée (CAMPBELL et DICK 1935, 30) ou de portions de l'intestin (CURASSON 1935, 31) ces lésions, apparemment exceptionnelles, sont, à notre avis, accidentelles.

Au contraire, les inoculations parentérales quelque soit leur lieu d'élection, provoquent une réaction de type willemsien, témoin du pouvoir pathogène de l'agent causal. La diversité des aspects macroscopiques varie avec l'anatomophysiologie de la région, de l'organe ou de la cavité choisie.

Deux exceptions importantes cependant :

- l'inoculation intralymphatique ;
- l'inoculation intravasculaire.

L'inoculation rigoureuse dans le système lymphatique n'est suivie, comme nous l'avons vu, d'aucun phénomène pathologique grave et caractéristique. Avec des précautions identiques et

appropriées, il en est de même par inoculations intraveineuses ou intra-artérielles.

BOULEY en 1869 (32), CHAUVÉAU en 1871 (33) THIERNESSE et DEGIVE en 1882 (34), NOCARD et ROUX en 1898 (35) etc... ont déjà signalé cette dernière particularité, sans en tirer toutefois de conclusion.

En conséquence, on peut affirmer qu'en l'absence de toute lésion conjonctive ou parenchymateuse, la présence du microorganisme de la péripneumonie dans le système circulatoire sanguin ou lymphatique, ne se signale par aucune lésion macroscopique importante et spécifique.

Ces particularités du pouvoir pathogène à manifestations locales attirent très tôt l'attention des auteurs. NOCARD et ROUX (35) pensent que le microbe est toxigène : en effet, la culture en sac de collodion dans le péritoine du lapin entraîne chez celui-ci la cachexie et la mort, sans passage du germe à travers la paroi. Plus tard, ARLOING en 1895 (36), aurait mis en évidence une substance phlogogène qui n'a pas été retrouvée. ZIEGLER (5) après une étude histopathologique de la péripneumonie, pense aussi à l'existence d'une toxine à pouvoir nécrosant. Il suppose que le micro-organisme, en se développant dans la lymphe de stase, libérerait une toxine fortement

nécrotique à l'égard du tissu interstitiel, substance qu'il aurait d'ailleurs mise en évidence (?).

Depuis, de nombreux auteurs, et encore récemment PROVOST et Coll. (10), ont été amenés à supposer l'existence d'une toxine nécosante qu'il n'ont cependant jamais encore pu isoler.

Si l'histopathologie permet d'en confirmer l'existence, elle ne donne aucune indication sur son origine, et laisse même planer un doute sur sa véritable nature : elle ne saurait, dans l'état actuel de nos connaissances, être définie comme une endo- ou une exotoxine microbienne élaborée par *M. mycoides*.

Si elle est d'origine microbienne, il faut admettre qu'elle ne peut manifester son activité que dans certaines conditions ou qu'elle ne peut être élaborée qu'au sein de certains tissus. En effet, les inoculations intra-vasculaires (vaisseaux lymphatiques ou sanguins) ou intra-ganglionnaires n'entraînent aucune lésion spécifique (nécrose), malgré une multiplication du germe *in vivo* révélée par la turgescence ganglionnaire et vasculaire et la virulence de la lymphe.

Mais, ne serait-elle pas, simplement, une substance métabolique, apparaissant après un certain temps, au sein du tissu conjonctif, lieu de prolifération du micro-organisme ? Elle aurait alors pour origine la cytolyse histiocyttaire ou la dégradation de la substance fondamentale. Ceci expliquerait l'apparition tardive de lésions spécifiques ganglionnaires, ainsi que l'extension active de la nécrose, une fois installée, et, seulement, lorsque la lymphe afférente provient de lésions tissulaires péricapillaires.

CONCLUSION

Dans une première partie, l'étude histopathologique de la péricapillarite naturelle et expérimentale porte principalement sur les lésions débutantes et leur succession chronologique, mettant en évidence l'unité lésionnelle par la description de « la lésion élémentaire péricapillaire ». Puis, il est insisté sur l'importance et le mode d'apparition des lésions des réseaux lymphatiques pulmonaires, sur les particularités des modifications ganglionnaires consécutives à la présence du germe en absence de lésions parenchymateuses et sur le rôle du système lymphatique dans le processus morbide.

Dans une deuxième partie, les techniques de mise en évidence par les colorants lymphotropes, « électronégatifs » des réseaux lymphatiques dermiques et du mode de circulation de la lymphe pulmonaire, sont décrites et les résultats discutés.

Dans une troisième partie, on démontre la résorption et la migration lymphatique de *Mycoplasma mycoides*, qui se comporte comme une substance essentiellement lymphotrope. Les conséquences de ce caractère sont décrites. Il est insisté sur l'absence de pouvoir lésionnel intralymphatique du micro-organisme.

Dans une quatrième partie, le mode d'action pathogène du micro-organisme de la péricapillarite est examiné et discuté en fonction des données histopathologiques.

Laboratoire Central de l'Élevage
« Georges Curasson »
Directeur : P. MORNET

SUMMARY

Contagious Bovine Pleuropneumonia. Lymphotropism of *M. mycoides*.

1. Histopathological and physiological data.

In the earlier part of the paper, this study of both natural and experimental pleuropneumonia is applied principally to the initial lesion and its subsequent evolution and describes the unit referred to as the « elementary pleuropneumonia lesion ». The importance and manner of appearance of the lesions of the pulmonary lymphatic system is stressed, as also the specific consecutive changes in the ganglia as a result of the presence of the causal agent in the absence of parenchymatous lesions and on the role played by the lymphatic system in the morbid processes.

In the second part of the paper, a description is given of the techniques used by means of lymphotropic stains to demonstrate the lymphatic vessels of the skin and the mode of circulation of pulmonary lymph.

In the third part, it is shown how, *M. mycoides* acts in the manner of a substance essentially lymphotropic, and the consequences of this character are described. The author stresses the absence of any intra-lymphatic lesion property of the micro-organism itself.

The final section of the paper is devoted to a discussion on the pathogenic action of the causal agent in the face of the histopathological facts.

RESUMEN

La perineumonía bovina. El linfotropismo del *Mycoplasma mycoides*. I Datos histopatológicos y fisiológicos.

En una primera parte, el estudio histopatológico de la perineumonía natural y experimental trata principalmente sobre las primeras lesiones y su sucesión cronológica, demostrando la unidad lesional por la descripción de « *la lesión elemental perineumónica* ». Luego se insiste sobre la importancia y modo de aparición de las lesiones de los conductos linfáticos pulmonares, sobre las particulares modificaciones de los ganglios consecutivas a la presencia del germen en ausencia de lesiones parenquimatosas y sobre la función del sistema linfático en el proceso morvoso.

En una segunda parte, las técnicas de puesta en evidencia por los colorantes linfotropos « electronegativos » de los conductos linfáticos de la dermis y del modo de circulación de la linfa pulmonar, son descritas y sus resultados discutidos.

En una tercera parte, se demuestra la reabsorción y migración linfática de *Mycoplasma mycoides*, que se comporta como una sustancia esencialmente linfotropa. Se describen las consecuencias de este carácter y se insiste sobre la ausencia de poder lesional intralinfático del microorganismo.

En una cuarta parte, el mecanismo de acción patógena del microorganismo de la perineumonía es examinado y discutido en función de datos histopatológicos.

BIBLIOGRAPHIE

1. CAMPBELL (A. D.). — Note préliminaire sur la reproduction expérimentale de la péripneumonie. *J. Coun. sci. indust. Res. (Australia)*, 1938, II : 112.
2. ORUE (J.) et MÉMERY (G.). — La péripneumonie bovine. Précisions sur une nouvelle voie d'immunisation. Résultats, conséquences et hypothèses. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1960, 13 : 161-74.
3. ORUE (J.), MÉMERY (G.), et THIÉRY (G.). — Lymphtropisme et migration de *Mycoplasma mycoides*, agent de la péripneumonie contagieuse bovine, dans les lymphatiques périphériques. *C. R. Acad. Sci.*, 1960, 250 : 4070-2.
4. ORUE (J.) et MÉMERY (G.). — Note sur la vaccination intradermique contre la péripneumonie contagieuse bovine. *Bull. Acad. vét.* 1960, 33 : 411-8.
5. ZIEGLER (M.). — Histologische Untersuchungen über die Lungenseuche des Rindes. *Ztg. infek. Krankh. Haustiere*, 1921, 22 : 189.
6. NUNÉS PETISCA (J. L.). — Valor dos Focos de organização perivascular no diagnostico anatomo-histopatológico da péripneumonia exsudativa dos bovinos. *Boletim Pecuário*, 1954, 22 : 3.
7. WOODHEAD (G. S.). — Some points in the morbid anatomy and histology of pleuropneumonia. *J. comp. Path. Therap.*, 1888, I : 33-6, 123-33, 339-47.
8. YEO (G. F.). — Report on the pathological anatomy of pleuro-pneumonia. *J. Roy. Agri. Soc.*, 1878, 40 : 169.
9. POURCELOT (Ch.). — Diverses considérations sur l'anatomie pathologique de la péripneumonie contagieuse dans la race bovine. *Lyon médical*, 1881, 22 : 145.

10. PROVOST (A.), VILLEMOT (J. M.) et QUÉVAL (R.). — Recherches immunologiques sur la péripleurésie. — VII. Immunisation au moyen d'une souche avianisée de *Mycoplasma mycoides var. mycoides*, inoculée par la voie du mufle. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.* 1959, 12 : 381.
11. ATTISSO (M.), LEENHARDT (P.) et COLIN (R.). — Quelques aspects physico-chimiques des problèmes de l'exploration lymphatique. Essai de systématisation du lymphotropisme. *Soc. Pharm. Montpellier*, 12 décembre 1955 : 199.
12. LAMARQUE (P.), ROMIEU (Cl.), COLIN (R.) et LEENHARDT (P.). — La lymphangiographie directe, « *in vivo* », chez l'homme. *Montpellier chirurgical*, 1955, 9 : 233-40.
13. ROMIEU (Cl.), LEENHARDT (P.), COLIN (R.) et ATTISSO (M.). — De l'exploration du système lymphatique. *Montpellier chirurgical*, 1955, 8 : 101-31.
14. COLIN (G.). — *Traité de physiologie comparée des animaux*. 1888, 3^e édit., t. 2 : 256.
15. LEE (F. C.). — On the lympho-vessels of the liver. *Contrib. Embryol. Carnegie Inst. Washington*, 1923, 15 : 65-71.
16. GABRIELLE (H.). — Cité par POLICARD.
17. BRAITWAITE. — Cité par POLICARD.
18. ROUVIÈRE (H.). — De la possibilité d'injection en sens rétrograde des lymphatiques des poumons par injection d'un ganglion tuberculeux du pédicule pulmonaire. *C. R. Soc. Anat. Paris. In Ann. Anat. path. et Anat. norm. Méd. Chir.*, 1930, 7 : 1109-10.
19. ZANNINI (G.). — Méthodes d'exploration de la circulation lymphatique. *C. R. 11^e Congr. intern. Angiologie. Fribourg*, 1955, 436.
20. HUDACK (S. S.) et Mc MASTER (P. D.). — The lymphatic participation in human cutaneous phenomena. *J. exper. Med.*, 1933, 57 : 751-73.
21. ROMIEU (Cl.), LEENHARDT (P.) et COLIN (R.). — La coloration *in vivo* dans l'exploration lymphatique. *Presse méd.* 1956, 64 : 1187-8.
22. POLICARD (A.). — *Le poumon*. Paris, Masson édit., 1955.
23. ROUVIÈRE (H.). — *Anatomie des lymphatiques de l'homme*. Paris, Masson édit. 1932.
24. RANVIER. — *Traité de techniques d'histologie*. Paris, 2^e édit., 1889.
25. PIERRET (A.) et RENAUD (J.). — Mémoire sur les sacs lymphatiques périlobulaires semicloisonnés et communicants du poumon du bœuf. *Arch. Physio. norm. path.*, 1881 : 672-3.
26. GRANCHER. — Note sur les lymphatiques du poumon. *C. R. Soc. Biol.*, 1877, 4 : 60-6.
27. RENAUD (J.). — *Traité d'histologie pratique* Paris, t. 2, Fasc. 1.
28. POLICARD (A.), COLLET (A.) et PRÉGERMAIN (S.). — Le passage entre bronchioles et alvéoles pulmonaires. Etude au microscope électronique. *Presse méd.*, 1960, 68 : 999-1002.
29. ORUE (J.). — Rapport annuel (Microbiologie) Laboratoire Central de l'Élevage « Georges Curasson » Dakar, 1955, 83.
30. CAMPBELL et DICK (1935).
31. CURASSON (G.). — Péripleurésie bovine. *Traité de pathologie exotique vétérinaire et comparée*. t. 2 : 276, Paris, Vigot Frères édit., 1942.
32. BOULEY (1869). — Cité par CURASSON.
33. CHAUVEAU (1871). — Cité par CURASSON
34. THIERNESSE et DEGIVE. — Inoculation de la pleuropneumonie par injection intraveineuse. *Ann. Méd. vét.*, 1882 : 620.
35. NOCARD et ROUX. — Etudes sur la péripleurésie. *Bull. Soc. cent. vét.* 1898 : 416.
36. ARLOING (M. S.). — Bulletin du Ministère de l'Agriculture, mai 1895.